

München, 1960

**Zur Pathogenese
der Inselhyperplasie
beim Neugeborenen**

Klaus Reeh



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM
PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Büngeler

**Zur Pathogenese
der Inselhyperplasie
beim Neugeborenen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Reeh
aus Mannheim

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv. Doz. Dr. med. W. DONTENWILL
Korreferent: Professor Dr. med. W. BÜNGELER
Dekan: Professor Dr. med. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 2. 1960



Meinen sehr verehrten Herren Lehrern bin ich zu grossem Dank verpflichtet. Insbesondere danke ich Herrn Professor Dr. med. W. BÜNGELER für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die Förderung an seinem Institut. Weiterhin darf ich meinen besonderen Dank aussprechen Herrn Doz. Dr. med. W. DONTENWILL dafür, dass er mich bei meiner Arbeit jederzeit hilfreich mit Rat und Tat unterstützte.

Dr. med. W. BÜNGELER
Dr. med. W. DONTENWILL

INHALTSVERZEICHNIS.

	Seite
1. Beobachtungen über Inselhyperplasie	7
a) Inselhyperplasie bei Kindern diabetischer Mütter	8
b) Inselhyperplasie bei Kindern mit Erythroblastosis fetalis	17
2. Inselveränderungen bei hormonaler Beeinflussung bzw. bei hormonaler Korrelationsstörung im Experiment	19
3. Eigene Beobachtung	26
4. Besprechung der Befunde	32
5. Zusammenfassung	35
6. Literaturverzeichnis	36

ZUR PATHOGENESE DER INSELHYPERPLASIE BEIM NEUGEBORENEEN.

1. BEOBACHTUNGEN ÜBER INSELHYPERPLASIE.

Bei der Diagnose Hyperplasie und Hypertrophie der Inseln beim Feten und Neugeborenen muss man beachten, dass schon normalerweise ein grosser Teil des Pankreas im Neugeborenenalter (SCHULTZE-JENA 82) - etwa $\frac{1}{3}$ des ganzen Volumens (FERNER 28) - aus Inseln und verstreuten Inselzellen besteht. In der Literatur sind jedoch zahlreiche Fälle von eindeutiger Inselhypertrophie und -hyperplasie beschrieben. Die grösste Zahl der Veröffentlichungen beschäftigt sich mit Inselveränderungen, meistens im Sinne einer Hyperplasie bei der Embryopathia diabetica. Ein kleinerer Teil der Arbeiten beschreibt Inselhyperplasie als inkonstante morphologische Veränderung bei den hämolytischen Fetosen. HINERMANN (40) sah bei 18 Fällen von Addison'scher Krankheit eine zellige Hyperplasie und deutliche Vergrösserung der Pankreasinseln. Er führt dies als Bestätigung für die Labilität und Variationsfähigkeit der Langerhans'schen Inseln bei Stoffwechselstörungen verschiedenster Art an. Bei einem Fall von angeborener Leukämie bei einer totgeborenen Frühgeburt, der Ähnlichkeit mit den Veränderungen bei Hydrops congenitus hat, fand BÜNGELER (14) neben vielen anderen pathologisch-anatomischen Veränderungen eine Pankreasvergrösserung. Als pathologische Veränderung fand NORDMANN (70) bei der Dysporia broncho-entero-pancreatica familiaris congenita eine ausgesprochene Vermehrung und Vergrösserung der Langerhans'schen Inseln des Pankreas. Eine Deutung dieses Befundes ist kaum möglich; die Untersuchung der Eltern ergab keinen einschlägigen Befund und keine Rh-Inkompatibilität. KETTLER (52) fand bei einer kongenitalen Toxoplasmose mit Erythroblastose u. a. eine geringe Vergrösserung und Vermehrung der Langerhans'schen Inseln mit geringem Inselödem. Eine Hyperplasie der Inseln ist bei den verschiedenen Spielarten der Glykogenose, besonders in Verbindung mit Veränderungen des Myocards, Vergrösserung der Nebennierenrinde sowie den morphologischen Zeichen einer Erythroblastose beschrieben worden. (BENECKE 9, BRUNCK 12, ESSER 20, FABER 22, KIMMELSTIEL 53, LIEBEGOTT 62, SCRIBA 76, SELBERG 80, WENIG 88) Darüber hinaus haben POTTER und Mitarbeiter (73) auch Vermehrung und Vergrösserung der Langerhans'schen Inseln bei Feten und Neugeborenen beschrieben, wo weder Störungen im mütterlichen Kohlenhydratstoffwechsel vorlagen, noch irgend eine Erkrankung der Kinder selbst eine Erklärung für die Pankreasveränderungen geben konnte.

a) Inselhyperplasie bei Kindern diabetischer Mütter.

Durch die Einführung der Insulintherapie bei der Behandlung des Diabetes mellitus sind die Fertilitätsstörungen bei Diabetikerinnen fast völlig behoben worden. Die Neugeborenensterblichkeit und die Zahl der Missbildungen von Neugeborenen sind jedoch noch auffallend hoch. Nach JOSLIN (50) lag das prozentuale Vorkommen von Missbildungen bei Kindern diabetischer Mütter bei 12 % gegenüber normalerweise 1,8 % bei Neugeborenen. So ist man vor allem auch auf erhebliche Pankreasveränderungen bei diesen Kindern aufmerksam geworden. Seit längerer Zeit ist die Vergrößerung des Inselgewebes im Pankreas von Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter bekannt. Im Folgenden sind die Arbeiten genannt, die seit der Entdeckung der Inselhyperplasie bei Neugeborenen diabetischer Mütter durch DUBREUIL und ANDERODIAS (18) im Jahre 1920 sich mit dieser Pankreasveränderung beschäftigten, wobei jeweils kurz die vom Verfasser angegebene Genese oder vermutliche Entstehung berücksichtigt wurde.

DUBREUIL und ANDERODIAS (18) beschreiben als erste 1920 die Hyperplasie des Inselgewebes des Pankreas bei Neugeborenen diabetischer Mütter als sogenannte Rieseninseln, ohne dass die Zahl derselben vermehrt gewesen wäre. Die Glucosurie der Mutter besserte sich nicht während der Schwangerschaft. Eine pathogenetische Erklärung wird nicht gegeben.

WIENER (89) fand 1924 bei einem totgeborenen Kinde einer an schwerer Zuckerkrankheit leidenden Mutter ebenfalls hypertrophische Inseln. Die Schilddrüse, der Hypophysenvorderlappen, die Schwangerschaftshypertrophie des chromaffinen Systems und die Überfunktion der Kohlenhydratstoffwechselorgane, ausgedrückt durch die Inselhypertrophie lassen daran denken, dass diese die glykolytische Funktion des Pankreas beeinflussen.

GRAY und FEEMSTER (22) sahen 1926 bei einer Frühgeburt einer diabetischen Mutter eine starke Vermehrung und Vergrößerung des Inselgewebes in dem 3 gr schweren Pankreas. Die Kohlenhydrattoleranz der schwer zuckerkranken Mutter besserte sich am Ende der Schwangerschaft. Das Neugeborene starb am 4. Tag im hypoglykämischen Schock.

NOTHMANN und HERMSTEIN (71) beobachteten 1932, dass hypertrophische Inseln bei Kindern diabetischer Mütter auftraten. Die Zuckerkrankheit der Mutter besserte sich am Anfang und verschlechterte sich am Ende der Schwangerschaft. Nach Ansicht des Verfassers lebt der Fetus von der von der Mutter im Überschuss angebotenen Kohlenhydratmenge, die er mit Hilfe des eigenen vermehrt produzierten Insulins assimiliert.

HEIBERG (37) veröffentlichte 1933 einen Fall einer schwer zuckerkranken Frau, bei der sich die Kohlenhydrattoleranz in der 2. Hälfte der Schwangerschaft ver-

schlechterte und sich nach der Geburt wieder besserte. In dem Pankreas von 5 gr Gewicht, das also 3 mal schwerer als normal war, fand sich eine grössere Inselzahl und eine Hypertrophie der Inseln, was HELBERG als Zeichen einer Hyperglykämie deutete. Am 2. Tag starb das Kind im hypoglykämischen Schock. Eine Deutung der Genese der Kohlenhydrattoleranzverschlechterung und der fetalen Inselhyperplasie wird nicht angegeben.

JAKOBSEN (46) veröffentlichte 1934 einen ähnlichen Fall wie WIENER (89).

ANGYAL (2) fand 1936 bei der Totgeburt einer 2. -graviden Diabetikerin eine deutliche Vergrösserung der Langerhans'schen Inseln. Dabei erreichten die Inseln bis auf das 3fache vergrösserte Flächen. Es bestand eine Inselzellhypertrophie und Kernvergrösserung. Dabei war das exokrine Gewebe normal gebildet. Während der Schwangerschaft trat bei der Mutter schon zu einem frühen Zeitpunkt eine wesentliche Besserung des Diabetes mellitus auf. Bei der Frage, in welchem Zusammenhang die fetale Pankreasveränderung mit der Besserung des mütterlichen Diabetes gebracht werden kann, nimmt ANGYAL an, dass das hyperglykämische Blut der mit Insulin behandelten Mutter schon frühzeitig in der Schwangerschaft eine stärkere Ausbildung des fetalen Inselapparates verursachte. Es wird die gesteigerte Tätigkeit der fetalen Inselsubstanz, die verminderte mütterliche Inselfunktion kompensierend, für die Besserung der mütterlichen Kohlenhydrattoleranz verantwortlich gemacht.

OKKELS und BRANDSTRUP (72) sahen 1938 bei 23 Kindern diabetischer Mütter Riesenwuchs, 13 davon starben, wovon 3 obduziert und beschrieben wurden. Es fanden sich eine abnorme Inselhyperplasie und -hypertrophie, fortgeschrittene zellige Differenzierung der Hypophyse und abnorme Grösse und Aktivität der Schilddrüse. OKKELS und BRANDSTRUP nehmen eine hormonale Eigenständigkeit des fetalen Organismus an und sind der Ansicht, dass die fetale Hyperglykämie ihre Wirkung auf die anderen Blutdrüsen, also auch das Pankreas, über das Zentralnervensystem entfalte.

Nach zusammenfassenden Erfahrungsberichten der Amerikaner (ROOT 74) im Jahre 1939 wurden bei Kindern und Feten diabetischer Mütter folgende Veränderungen als charakteristisch angesehen: Höheres Geburtsgewicht bei 80 % der Fälle durch Adipositas, Ödem und Splanchnomegalie (Leber, Milz, Herz), Riesenwuchs, Glykogeninfiltration des Herzens, Inselhyperplasie des Pankreas, extramedulläre Hämatopoese in Leber und Milz, vorgeschrittene Knochen- und Gonadenentwicklung, Gelbsucht bei normalem Bilirubinblutspiegel und ohne hämorrhagische Diathese, Atelektasen der Lunge, die auch als Todesursache bei diesen Kindern angesehen wird.

BAYER (7) berichtet 1942 von einer Diabetikerin, die während der Geburt einen eklampthischen Anfall bekam. Die Untersuchung des kindlichen Pankreas zeigte

nur eine geringe kompensatorische Inselhypertrophie. Eine zahlenmässige Vermehrung der Inseln beim vikariierenden Einsatz wird abgelehnt. Als Ergebnis der Untersuchung etwaiger anatomisch erkennbarer Wechselbeziehung zwischen Inselapparat und übrigen inkretorischen System wird eine schwach hyperplastische Schilddrüse und ein unterentwickelter fetaler Hoden gefunden. Aus den früheren und eigenen Untersuchungen von BAYER wird angenommen, dass der fetale Hyperinsulinismus wahrscheinlich ohne anatomische Veränderungen der übrigen innersekretorischen Drüsen wirksam ist.

RÖSSLE (75) schildert 1942 zwei Fälle von Hyperinsulinismus bei einem neugeborenen Kinde einer diabetischen Mutter, das im hypoglykämischen Schock gestorben ist. In beiden Fällen fand er Inselhyperplasie und -hypertrophie; im zweiten Fall waren ausserdem herdförmig ausgebreitete Lebernekrosen bemerkenswert. Die Frage, ob das Kind einer diabetischen Mutter nach der Geburt durch die plötzliche Hypoglykämie lebensbedrohlich gefährdet sei, wird von RÖSSLE aus dem klinischen Verlauf und dem anatomischen Befund bejaht, da schwere Leberschädigungen sowohl im Experiment als auch bei spontaner Hypoglykämie durch Insulinismus bekannt sind. Da ausser den Veränderungen am Pankreas die übrigen innersekretorischen Organe keine Befunde zeigten, die ausserhalb der Norm lagen, macht RÖSSLE einen Versuch der Erklärung. Entweder sind Anpassungen der anderen innersekretorischen Organe vorhanden, jedoch ohne sichtbare morphologische Veränderungen, oder aber es sind diese nicht vorhanden, weil das fetal produzierte Insulin durch die Mutter-Kind-Einheit ständig verbraucht wird, und es zu keiner Störung der anderen fetalen Organe kommt. Erst nach Trennung des Kindes von der Mutter tritt ein plötzlicher Insulinüberschuss beim Kind ein, wodurch dann hypoglykämische Krämpfe ausgelöst werden.

FERNER (25) berichtet 1942 bei seinen systematischen Untersuchungen über die A- und B-Zellen des Pankreas, über einen Fall von Inselreichtum und Rieseninseln bei einem einen Tag alten Kinde. Das histologische Bild legt die Vermutung nahe, dass eine Entwicklungsstörung im Sinne einer Vergrösserung von Langerhans'schen Inseln vorliegt, welche wahrscheinlich auch bei den Rieseninseln durchaus funktionstüchtige Inselzellen enthalten. Es war eine B-Zellvermehrung vorhanden; die A:B-Relation entsprach der des Erwachsenen. Vielleicht ist diese Tatsache die Ursache für die Lebensunfähigkeit des Kindes gewesen.

MILLER und WILSON (68) beschreiben 1943 bei Kindern diabetischer Mütter übermässiges Körpergewicht und Zunahme der Grösse und Zahl der Langerhans'schen Inseln. Darüber hinaus fanden die Autoren bei diesen Kindern vermehrte Erythropoese in der Leber und Leberhypertrophie, die sich nach ihren Beobachtungen bereits einige Tage nach der Geburt zurückbildet und nach 6 Wochen nicht mehr nachweisbar ist. Nur bei 3 von 18 Fällen war das ausgeprägte Syndrom: Wachstumsstörung, Pankreas-, Herz- und Leberveränderungen vorhanden. Wie später noch bei den hämolytischen Fetosen zu sehen sein wird, findet man dort auch teilweise

ähnliche Veränderungen: Übergewicht, allgemeinen Hydrops, Inselhypertrophie und Herzhypertrophie. Daher vermuten MILLER und WILSON einen unbekannten gemeinsamen auslösenden Faktor für das Zustandekommen dieses Syndroms bei beiden Beobachtungsgruppen.

BAKAY (3) beobachtete 1944 bei dem Kinde einer Mutter, die an einem mittelschweren Diabetes litt, eine hochgradige Hypertrophie und Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln bei starker Unterentwicklung des exkretorischen Pankreasgewebes. Die Inseln waren von einer starken bindegewebigen Kapsel umgeben, die Inselzellen zeigten Riesenkernbildung. Regeneration und Hypertrophie (der Unterschied sei nur quantitativ) können endogen und exogen bedingt sein. BAKAY gibt weiter an, dass beim endogenen Prozess ein Teil der Inseln Ersatz für zugrundegegangene sei, beim exogenen habe der innersekretorische Bestand der Drüse ein durch äussere Ursachen bedingtes Arbeitspensum zu überwältigen. Als Beispiel für den exogenen Prozess teilt BAKAY die korrelativ-hormonale Hyperfunktion beim Fetus einer diabetischen Mutter mit.

MILLER und Mitarbeiter (67) vergleichen 1944 Neugeborene diabetischer Mütter mit Neugeborenen, die an einer Erythroblastosis fetalis leiden. Neben den für beide Gruppen bekannten morphologischen Veränderungen (früher Zeitpunkt des Todes, hohes Geburtsgewicht, Herzhypertrophie, Glykogeneinlagerungen im Myocard, extramedulläre Hämatopoese, Ödeme, Nebennierenhyperplasie und vor allem Hypertrophie und Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln, die beiden Gruppen gemeinsam sind, bestehen zwei auffallende Unterschiede: Kinder mit Erythroblastosis fetalis haben häufiger eine Anämie und Gelbsucht und einen rh-negativen Faktor im mütterlichen Blut. Neugeborene diabetischer Mütter haben selten eine Anämie und Gelbsucht und die Verteilung des rh-negativen Faktors der Mutter entspricht dem der normalen Bevölkerungsbreite. Zwei Theorien sind möglich, die Ähnlichkeit bzw. Unterschiede bei den Neugeborenen der beiden Krankheitsgruppen zu erklären. Einmal ist es möglich, dass die Veränderungen in beiden Gruppen eine gemeinsame Ätiologie haben und dass die Anämie und Gelbsucht bei der hämolytischen Fetose durch die Isoagglutinine in der Mutter hervorgerufen werden. Die andere Theorie würde annehmen, dass alle Organ- und Körperveränderungen, einschliesslich der Anämie und Gelbsucht bei hämolytischen Fetosen, von Isoagglutininen abhängig ist, die sich bei der Mutter während der Schwangerschaft entwickeln, und dass diese Veränderungen auch hervorgerufen werden können durch völlig verschiedene und unbekannte Faktoren, welche in Verbindung zum Diabetessyndrom stehen.

TERBRÜGGEN (83) empfiehlt 1948 die Inseln Neugeborener diabetischer Mütter auf ihren Gehalt an A- und B-Zellen zu untersuchen, da zahlreiche Beobachtungen dafür sprechen, dass die Inseln des Kindes den Stoffwechsel der Mutter mitregulieren und die Mutter nach der Geburt wieder schwerer diabetisch wird.

HEYSE (39) bearbeitete 1950 2 Fälle von Neugeborenen, die 3 bzw. 6 Tage post partum in einem komatösen Zustand verstorben waren und deren Mütter an einem leichten bzw. mittelschweren Diabetes litten. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen bestanden in einer ungewöhnlichen Grösse der Kinder, einer allgemeinen Fettsucht, kombiniert mit einem Hydrops congenitus, einer Persistenz und Hyperplasie der extramedullären Blutbildung in Leber und Milz ähnlich der bei Erythroblastose, einer Hypertrophie des Herzens, einer Hyperplasie des Thymus, einer auffallend weitgehenden Differenzierung der chromophilen Zellen des Hypophysenvorderlappen, einer hochgradigen Aktivierung der Schilddrüse sowie einer ausgesprochenen Hyperplasie der insulinproduzierenden B-Zellen des Pankreas bei Hypoplasie des exkretorischen Drüsenanteils in beiden Fällen. Hinsichtlich der Pathogenese werden die innersekretorischen Veränderungen beim Kind als Ausdruck einer pluriglandulären Regulationsstörung gedeutet, die durch eine übermässige und fehlerhafte Hormonwirkung von seiten des Hypophysenvorderlappen der Mutter ausgelöst wird. Nach HEYSE besteht eine Beziehung zwischen Art und Schwere der kindlichen Veränderungen in der mütterlichen Stoffwechselstörung. Ebenso sei eine rückläufige Beeinflussung der mütterlichen Stoffwechselstörung durch die Anpassungshyperplasie des inkretorischen Pankreasgewebes des Kindes möglich.

KLOOS (56) beschäftigt sich 1952 in einer Arbeit mit der Pathologie der Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter, wobei er als führend die Veränderungen am Inselapparat angibt. Bei 5 eigenen Fällen beschrieb er deutliche Inselhyperplasie und -hypertrophie bei allgemeiner Pankreashypoplasie. Ganz allgemein ergab sich bei der quantitativen Auswertung, dass sowohl eine Vermehrung als auch eine Verminderung der Inselzellanlagen bei diesen Kindern auftreten kann. Die früher häufig erörterte Vorstellung, die pathologischen Veränderungen bei Feten diabetischer Mütter beruhen auf dem reichlichen Kohlenhydratangebot während der Embryonalentwicklung von seiten der Mutter, wird von KLOOS auch auf Grund der Untersuchungen von BARTELHEIMER (6) abgelehnt. Nach seinen Untersuchungen ergeben sich zahlreiche Anhaltspunkte dafür, dass die Entwicklungsstörungen des Feten hauptsächlich auf einer hormonalen Dysregulation des fetalen und mütterlichen Organismus beruhen, die diaplacentar beim Feten zur Wirkung kommen, so wie BARNS und MORGANS (5) die diaplacentare Wirksamkeit des mütterlichen Hypophysenvorderlappen-Wachstumshormone für das Grössenwachstum des Feten angenommen hat. Bei der Bearbeitung der Besonderheiten der fetalen Entwicklung des Inselgewebes bei inkretorischer Regulationsstörung der Mutter kam KLOOS (56) zu dem Schluss, dass die abnorme B-Zellenstimulierung des fetalen Pankreas - mitunter auf Kosten des übrigen Parenchyms - auf eine übergrosses Angebot an mütterlichem Hypophysenvorderlappen-Wachstumshormon zurückzuführen ist. Das unterschiedliche Verhalten der mütterlichen Stoffwechselstörung während der Schwangerschaft und der kindliche Hyperinsulinismus lassen sich bis

zu einem gewissen Grade aus dem Verhältnis Reizbildung von seiten der mütterlichen Hypophyse, Reizbeantwortung von seiten des fetalen Pankreas verstehen.

FERNER (28) nimmt 1952 auf Grund der klinischen und experimentellen Erfahrungen eine Wechselbeziehung zwischen dem Kohlenhydratstoffwechsel der Mutter und dem fetalen Inselapparat an, zumindest bilde ab der 2. Hälfte der Schwangerschaft mütterlicher und fetaler Inselapparat eine wirksame funktionelle Einheit. Die Hypertrophie und Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln beim Feten diabetischer Mütter und die Besserung des mütterlichen Diabetes gegen Ende der Schwangerschaft erklärt FERNER folgendermassen: Die Besserung beruht auf dem Einspringen der fetalen Inseln. Da aber eine diaplacentare Passage des grossen Insulinmoleküls aus dem fetalen in das mütterliche Blut nicht gut vorstellbar ist, muss eher ein vermehrtes Abströmen des Zuckers aus dem mütterlichen Kreislauf in den fetalen angenommen werden. Auf den vermehrten Zuckerzustrom reagiert das fetale Inselsystem hyperplastisch.

CARDELL (16) veröffentlicht 1953 die Untersuchungsergebnisse von Bauchspeicheldrüsen bei Neugeborenen nichtdiabetischer und diabetischer Mütter. Das Inselgewebe bei Feten diabetischer Mütter ist etwa dreimal grösser als bei nichtdiabetischen Müttern; vornehmlich sind die B-Zellen vermehrt. Das Verhältnis des Inselgewebes zur Körpergrösse war bei den Neugeborenen diabetischer Mütter fast konstant. Die Inselhypertrophie wird möglicherweise durch die Überproduktion des mütterlichen diabetogenen Wachstumshormons hervorgerufen.

KLOOS (58) bezeichnet 1953 als Grund der verstärkten Wachstumsvorgänge beim Feten diabetischer Mütter die an eine erhebliche Leistungssteigerung gekoppelte Anpassungshyperplasie des kindlichen Inselapparates bei gleichzeitiger Vermehrung des Wachstumshormons.

SEIFERT (77) stellt 1954 bei den qualitativen Inseluntersuchungen bei der Embryopathia diabetica und Glykogenose eine B-Zellenvermehrung bis auf 1 : 3-5 fest. In weiteren Untersuchungen kann eine Veränderung der A-B-Relation beobachtet werden, der keine besondere Spezifität zukommen muss. Die Verschiebung der A-B-Relation kommt nicht nur bei der Embryopathia diabetica vor, noch ist sie bei dieser stets vorhanden. Eine exakte Diabetesdiagnose aus dem Pankreas bleibt also weiterhin schwierig bzw. unmöglich.

FASSBENDER (24) schreibt 1955, dass man bei Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter ziemlich regelmässig (WARREN (86) in 23 von 27 Fällen) eine Hyperplasie des Inselapparates findet, wobei auch die einzelnen Inseln, infolge einer B-Zellenvermehrung, erheblich hypertrophiert sind. Die Hyperplasie kann derartig hochgradig sein, dass selbst bei schwacher mikroskopischer Vergrösserung das ganze Gesichtsfeld von Inselgewebe eingenommen sein kann. Nach FASSBENDER können Feten und Neugeborene diabetischer Mütter als Anpassung an den abnormen

Glucosegehalt des mütterlichen Blutes sowohl eine Hyperplasie der einzelnen Inseln als auch eine Vermehrung der Langerhans'schen Inseln selbst zeigen, womit sie Ausdruck einer Leistungssteigerung sind. Die Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln sei also ein Zeichen für den Anpassungsversuch des Feten an die diabetische Stoffwechsellage der Mutter, wobei nach KLOOS (56) für die Entwicklungsstörung der Frucht weniger der Blutzucker der Mutter, als vielmehr deren gestörtes hormonelles Milieu und seine diaplacentaren Einflüsse eine Rolle spielen. Er denkt dabei vor allem an das diabetogene Prinzip des somatotropen Hypophysenhormons, das nach BARNS und MORGANS (5) auch für die Übergrösse dieser Kinder verantwortlich ist. KLOOS (56) glaubt, dass eine ganz geringe Reizwirkung zur Polynesie, höhere Stufen dagegen zu einer Verminderung der Inselanlagen mit nachfolgender Hypertrophie der Einzelanlagen führt. Mütterliche Blutzuckerschwankungen und die Kompensation durch fetales Inselgewebe werden als Erklärung für die Inselhyperplasie und -hypertrophie noch prädiabetischer Mütter angegeben.

FARQUHAR (23) erwägt 1956 den möglichen Einfluss der Nebennierenrinden-Überfunktion auf den Feten diabetischer Mütter, indem er diese für das klinische Bild der Flüssigkeitsretention bei den Riesenkindern diabetischer Mütter verantwortlich macht. Die gleiche Ansicht wird von HOET (41) und JACKSON (47) vertreten. Ausser den Veränderungen wie abnorm schweres Herz, unterschiedlich starke Einlagerung von Glykogen im Myocard, Lebervergrösserung und vermehrte extramedulläre Hämatopoese, zeigten Pankreas und Nebennierenrinde starke Abweichungen von der Norm. Die Fläche der vergrösserten Inseln von 18 Neugeborenen diabetischer Mütter, die von CARDELL untersucht wurden, ist im Durchschnitt etwa dreimal so gross wie normal und steht in festem Verhältnis zur Gesamtgrösse des Pankreas, was in Übereinstimmung und Beobachtungen von OKKELS und BRANDSTRUP (72) und HELWIG (38) steht. Das morphologische Bild von Neugeborenen diabetischer Mütter gleicht dem Neugeborener von Müttern mit Rh-Inkompatibilität, was auch MILLER und Mitarbeiter (67) beschrieben haben. Die Ähnlichkeit der Pathologie ist jedoch mehr scheinbar als wirklich, wie CARDELL (6) behauptet. Die Feten beider Gruppen ähneln den Neugeborenen mit Cushing-Syndrom. Die auch beim Cushing-Syndrom auftretende Flüssigkeitsretention lässt vom Zeitpunkt der Geburt an stetig nach. Hyperplasie der B-Zellen des Pankreas, die die Mehrproduktion von Insulin erklärt und zweifellos eine Abnormität der embryonalen innersekretorischen Drüsen ist, entsteht auf 3 Arten: entweder durch Hyperglykämie oder durch Hypophysen-Wachstumshormon oder durch Adrenoglucocorticoide. FARQUHAR berichtet, dass es Gründe gäbe, warum Hyperglykämie und Hypophysenwachstum nicht als voll verantwortlich angenommen werden können, so dass die Glucocorticoide für die morphologischen Veränderungen entscheidend seien. Mütterliches ACTH, das die Placenta passieren kann, regt vielleicht die Aktivität der fetalen Nebennierenrinde an. Der sich er-

gebende diabetogene Einfluss der Glucocorticoide würde die Sekretion des wachstumsfördernden Insulins anregen. Es ist jedoch nicht sicher, obwohl die gegenwärtigen Untersuchungen einige Beweise dafür liefern, dass die Aktivität der Nebennierenrinde vom Feten diabetischer Mütter grösser ist als unter normalen Verhältnissen und ob ein Unterschied besteht zwischen den Hormonen der fetalen und der permanenten Nebennierenrinde.

BEEK (8) veröffentlicht 1956 5 Fälle von Embryopathia diabetica, bei denen an Hand der Sektion des togeborenen Kindes der mütterliche Diabetes bzw. der latente mütterliche Diabetes mellitus oder der Diabetes mellitus gravidarum diagnostiziert werden konnte. Sie nennt weitere 20 Fälle, bei denen die Diagnose Diabetes mellitus gravidarum gestellt wurde und die bereits in 9 Fällen nach einigen Jahren vom Kliniker ihre Bestätigung fand. Bei allen Kindern fand sie das von ihr bereits 1939 beschriebene typische Syndrom: grosse, dicke, oft ödematöse Kinder, glykogen- und fettreiche Leber, vergrössertes und fettreiches Herz, im ganzen nicht vergrössertes Pankreas mit Hypertrophie der Langerhans'schen Inseln, extramedulläre Hämatopoese, Veränderungen der Nebennierenrinden. Zu dem ähnlichen Bild der Neugeborenen mit Erythroblastosis fetalis meint BEEK, daß oberflächliche Beobachtung eine Analogie mit Rh-Antagonismus für möglich halten könnte. Differentialdiagnostisch sei eine Unterscheidung schon makroskopisch an Milz und Nebennieren meistens möglich, was mikroskopisch immer gelänge. Die Stoffwechselerhöhung während der Schwangerschaft und Schwangerschaft als einer der auslösenden Faktoren eines Diabetes mellitus sind seit langem bekannt. So nimmt BEEK an, dass die 5 Jahre vor der Manifestation des Diabetes nicht prädiabetisch sind mit Normoglykämie, die nie bewiesen wurde, sondern sie bezeichnet diese Zeit als potentiell-diabetische Periode, die von einem manifesten Diabetes, hervorgerufen durch die Schwangerschaftsbelastung, abgelöst wird oder abgelöst werden kann und ist davon überzeugt, dass die mütterliche Hyperglykämie die Hauptrolle spielt im ganzen fetalen Syndrom, eine Möglichkeit, welche jetzt in allen Ländern abgelehnt wird, wie sie selbst sagt. Die passagere Schwangerschaftshyperglykämie bei sonst normoglykämischen Frauen mit einem latenten Diabetes erklärt ELERT (19) durch die gesteigerte Glucocorticoidproduktion der Nebennierenrinde während des letzten Drittels der Schwangerschaft, die eine erhöhte Gluconeogenese zur Folge hat. Der erhöhte Blutzuckerspiegel und die reaktive Inselhyperplasie, die zu einer Steigerung des Kohlenhydratumsatzes führen, sind die Ursachen des Riesenwachses nicht das STH, wie HÖPKER (42) meint und damit gleicher Meinung mit JORES (49) ist.

JORES (49) beschäftigt sich in seinem 1956 gehaltenen Referat über die Wechselbeziehungen zwischen mütterlichem und fetalem Endokrinium im Rahmen der Embryopathia diabetica mit der Inselhypertrophie, dem Hyperinsulinismus und den hypoglykämischen Kramp fzuständen des Neugeborenen und stellt die Frage,

ob der Insulinmangel des mütterlichen Organismus Ursache für die Hypertrophie der Inselzellen und für eine unter Umständen tödlich verlaufende Hypoglykämie der Kinder nach der Geburt darstellt. Da sich für das Verhalten des Diabetes während der Schwangerschaft und nach der Entbindung keine feste Regel aufstellen lässt, insbesondere eine Besserung in der Schwangerschaft sehr inkonstant ist (von der Verschlechterung über das Gleichbleiben bis zur Besserung sind alle Arten möglich), wird ein vikariierender Hyperfunktionszustand des kindlichen Pankreas in Frage gestellt. Eine Beobachtung, die Rückschlüsse auf eine hormonal bedingte Störung nahelegt, ist das übermässige Gewicht und vor allem die übermässige Grösse der Neugeborenen diabetischer Mütter. Als Ursache wird ein Hyperfunktionszustand des Hypophysenvorderlappens mit vermehrter Bildung von Wachstumshormon und des diabetogenen Faktors vermutet. Die Wirkungen des prädiabetischen und diabetischen Organismus der Mütter auf den Feten sind komplexer und vielfältiger Natur, behauptet JORES und stellt die Frage, ob eine unmittelbare Hormonwirkung von der Mutter auf das Kind durch die Placenta bei der Molekülgrösse der Hormone überhaupt möglich sei. Für das Wachstumshormon einschliesslich des diabetogenen Faktors wird diese Passierbarkeit auf Grund der Molekülgrösse (44 000) und den Beobachtungen bei Akromegalie abgelehnt. JORES zitiert HOET (41), der darauf hinweist, dass zwischen Insulin und den Corticoiden ein gewisser Antagonismus besteht und der relative Hypercorticoidismus der Schwangerschaft eine erhöhte Insulinproduktion zur Folge hat. Dabei beurteilt JORES die Rolle der Nebennierenrinde bei der vorliegenden Krankheit als sehr wichtig, gibt aber bei der Kompliziertheit der ganzen Verhältnisse keine befriedigende Erklärung.

SEIFERT (78) bringt 1956 eine umfassende Zusammenstellung der Arbeiten, die über das Gebiet der Embryopathia diabetica vorliegen. Alle aufgeführten Autoren beschreiben u. a. eine Hypertrophie und Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln mit Bildung von Rieseninseln, Zell- und Kernpolymorphie, sowie Mehrkernigkeit und Degranulierung der Inselepitheorien als morphologisches Zeichen der Leistungssteigerung und Überbeanspruchung. Für die kausale Pathogenese der Inselveränderungen wird nicht mehr die Höhe des mütterlichen Blutzuckerspiegels verantwortlich gemacht, sondern im einzelnen sehr komplizierte hormonale Dysregulationen der Mutter, die beim Feten zu einer Anpassungsleistung führt. In erster Linie kommt wahrscheinlich der Dysfunktion des mütterlichen Hypophysenvorderlappens oder in gleicher Art wirkende Drüsen (KLOOS 56) eine primäre pathogenetische Bedeutung für die pathologischen Veränderungen beim Feten zu.

MAYER (66) wies 1956 auf die Hypertrophie und Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln neben anderen Veränderungen bei Kindern diabetischer Mütter als einen schon häufiger erhobenen Befund hin. Nach seiner Meinung ist das diaplacental hyperglykämisch gewordene Blut des Feten der adäquate Reiz für den Inselapparat zur Hypertrophie. Die Übergrosse der Neugeborenen diabetischer Mütter führt

MAYER im Gegensatz zu BEEK (8) darauf zurück, dass es sich wahrscheinlich um ein genetisch fixiertes Prinzip handelt, das sich über die Hypophyse auswirkt, wie insbesondere Kinder gesunder Mütter und diabetischer Väter zeigen. Die Nebennierenhyperplasie mit der Überproduktion an Glucocorticoiden bringt MAYER entweder in Abhängigkeit vom corticotropen Hormon der Hypophyse oder vom Hyperinsulinismus als antagonistischer Stoffwechselfunktion, lässt jedoch die umgekehrte Möglichkeit, dass die Inselhyperplasie eine Reaktion auf die Nebennierenhyperplasie sei, vielleicht vom Hypophysenvorderlappen beeinflusst, ausser Betracht.

FINGERLAND (30) erwähnt 1956 eine Hypertrophie und Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln bei 7 Neugeborenen diabetischer Mütter und einem Neugeborenen, dessen Mutter erst nach Jahren einen manifesten Diabetes bekam.

LÖBLICH (64) berichtet 1956 in einem Referat über die Abgrenzung der Embryopathien am Beispiel der zystischen Pankreasfibrose, dass diese seiner Auffassung nach eine neurogene Dysregulation sei und eine Parallele habe in der Embryopathie diabetica, die Folge einer hormonalen Dysregulation sei (KLOOS 56). Jedoch fehlt auch bei der Embryopathia diabetica der letzte schlüssige Beweis für diese Annahme.

b) Inselhyperplasie bei Kindern mit Erythroblastosis fetalis.

Über die Beobachtungen von Inselhypertrophie bei der Erythroblastosis fetalis liegt eine geringere Zahl von Veröffentlichungen vor, was wohl einmal daran liegen mag, dass dieses Krankheitsbild später erkannt wurde und zum anderen auch etwas seltener vorkommt als die Embryopathia diabetica, heute jedoch durch die immer häufiger werdenden Bluttransfusionen an Interesse gewinnt. Nachfolgend sind eine Anzahl von Arbeiten aufgeführt, die eine Inselhypertrophie bzw. -hyperplasie bei fetalen Erythroblastosen erwähnen. Soweit angegeben, wird besonders die vom Autor vermerkte Pathogenese berücksichtigt.

LIEBEGOTT (62) hat 1938 als erster die Inselhyperplasie bei 2 Kindern mit Hydrops congenitus beschrieben und erwähnt neben den bisher bekannten Befunden Veränderungen von Herzmuskel, Nebennierenrindenhyperplasie und Glykogeneinlagerungen. Bei einem weiteren nachträglich untersuchten Fall von H. SCHRIDDE (8) aus dem Jahre 1911 wurde bei der Nachuntersuchung von LIEBEGOTT ebenfalls eine Hyperplasie des Inselapparates bei einer hämolytischen Fetose gefunden. Aus den zahlreichen Glykogenablagerungen in verschiedenen Organen und den spezifischen Inselveränderungen (Plasmadegranulation, Riesenkerne) schliesst Liebegott auch auf eine Überfunktion der Langerhans'schen Inseln. Über die Pathogenese sind damals keine Angaben gemacht worden.

1956 gab LIEBEGOTT (63) als Ursache für die Nebennierenrindenhyperplasie, die Ausdruck einer vermehrten Ausschüttung von Glucocorticosteroiden ist, die Kohlenhydratstoffwechselstörung beim Neugeborenen an. Die Entwicklung der Nebennierenveränderung benötigt längere Zeit, woraus geschlossen werden kann, dass die Kohlenhydratstoffwechselstörung einige Zeit vor der Entbindung schon vorhanden sein muss.

BENECKE (9) beschreibt 1939 als erste Veränderungen an der Bauchspeicheldrüse bei 3 Fällen von Icterus gravis im Sinne einer enormen Hyperplasie der einzelnen Inseln, wie sie LIEBEGOTT beim Hydrops congenitus beobachtet hatte. Damals betrachtete man beide Krankheitserscheinungen noch als nicht zusammengehörende Erkrankungen. Erst nach Entdeckung der Rh-Faktoren durch WIENER und LANDSTEINER im Jahre 1940 lernte man die gemeinsame Ätiologie beider Krankheitserscheinungen kennen. Als ein weiterer Beweis, dass Icterus gravis und Hydrops congenitus nur Symptome einer Krankheit sind, wird das gemeinsame Vorkommen der Pankreasveränderungen angeführt. Aus den Glykogenablagerungen in den verschiedenen Organen wird auf einen Hyperinsulinismus des vergrößerten Inselapparates geschlossen. Als Ursache für alle Veränderungen wird, wie dies LIEBEGOTT (62) annehmen möchte, die Pankreasveränderung mit dem Hyperinsulinismus abgelehnt. Sie wird vielmehr als eine gleichgeordnete Teilerscheinung einer keimbedingten Hemmungs- und Fehlbildung gedeutet.

WOLFF (91) fand 1941 bei einem Fall von Hydrops congenitus universalis vermehrte und vergrößerte Langerhans'sche Inseln, sowie ausgedehnte Glykogenspeicherung.

TERBRÜGGEN (83) beobachtet 1948 grössere Inseln bei einem Neugeborenen mit Hydrops congenitus.

BERBLINGER (10) teilt 1952 Autopsiebefunde von Neugeborenen mit hämolytischen Fetosen mit und hebt vor allem die Veränderungen an den Langerhans'schen Inseln hervor, die man bisher als charakteristisch für diese Krankheit angesehen hat, eine Ansicht, mit der BERBLINGER nicht einverstanden ist. Auf Grund von Beobachtungen am differenzierten Zellbild stellt BERBLINGER fest, dass die inaktiven A-Zellen in den Inseln vielfach vorherrschend waren, so dass er einen Hyperinsulinismus trotz vergrößerter Langerhans'scher Inseln ablehnen muss. Über die Pathogenese gibt BERBLINGER nichts an.

CARDELL (16) stellt 1953 bei Untersuchungen über Hypertrophie und Hyperplasie des Pankreas bei 3 beobachteten Fällen von Erythroblastosis fetalis fest, dass das Inselgewicht im Normalbereich liege. Auch BALLOWITZ (4) teilt in einer umfangreichen Arbeit über die fetalen Erythroblastosen mit, dass am Pankreas keine besonderen Veränderungen festgestellt worden sind.

SEIFERT (77) berichtet 1954 bei Untersuchungen über das qualitative Inselzellbild bei Erythroblastosis fetalis über schwankende Werte der einzelnen Zellen, denen keinerlei Spezifität zukommt.

FASSBENDER (24) erwähnt 1955, dass Hypertrophie und Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln bei fetaler Erythroblastose zwar vorkommen, jedoch weniger häufig und ausgeprägt als bei der Embryopathia diabetica. Eine Erklärung für die Inselhyperplasie bei den hämolytischen Fetosen kann noch nicht angegeben werden.

FINGERLAND (30) berichtet 1956 über hyperplastische Inseln bei einem Kinde, dessen Mutter von einer nachgewiesenen Rh-Inkompatibilität betroffen war.

SEIFERT (78) schreibt 1956 in seinem Werk über die Pathologie des kindlichen Pankreas, dass bei der fetalen Erythroblastose wiederholt auf eine Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln mit B-Zellenvermehrung (TERBRÜGGEN 83, BRUNCK 17) bzw. A-Zellenvermehrung (BERBLINGER 10) hingewiesen worden ist. SEIFERT spricht diesem Befund keine absolute Spezifität für die Embryopathia diabetica zu, sondern bewertet die Hypertrophie als Ausdruck einer Anpassungsleistung an eine übergeordnete zentrale oder hormonale Dysregulation, deren Pathogenese bisher nicht hinreichend bekannt ist.

ZOLLINGER (93) beschreibt 1956 bei 5 von insgesamt 100 Beobachtungen bei Morbus hämolyticus neonatorum eine Inselvergrößerung, die jedoch nie so ausgeprägt war, wie bei der Embryopathia diabetica. Die Ursache der Inselvergrößerung bei den hämolytischen Fetosen ist völlig ungeklärt. Vermutet wird eine allgemeine, vielleicht sekundäre Störung des Kohlenhydratstoffwechsels bei der Erythroblastose.

2. INSELVERÄNDERUNGEN BEI HORMONALER BEEINFLUSSUNG BZW. BEI HORMONALER KORRELATIONSSTÖRUNG IM EXPERIMENT.

Aus den Beobachtungen der Klinik, wo man schon länger Erkrankungen der Hypophyse - besonders Akromegalie - in Verbindung mit Diabetes mellitus gesehen hatte (FERNER 28), schloss man, dass das Inselsystem des Pankreas durch hormonale Dysregulation beeinflusst wird. Auch die Befunde am Inselapparat bei der Embryopathia diabetica und bei den hämolytischen Fetosen konnten nur die allgemeine Erklärung geben, dass es sich um eine Anpassung an die veränderte Stoffwechsellage bzw. an eine allgemeine hormonale Dysregulation handle. Zur Klärung der Frage, welchen hormonalen Einflüssen der Inselapparat des Pankreas ausgesetzt ist, sind zahlreiche Experimente angestellt worden, wobei Vergrößerung oder Verkleinerung der Inseln, Vermehrung oder Verminderung der Inselzahl

und Veränderungen im A:B-Zellverhältnis, sowie der einzelnen Zellen beobachtet wurden. Im Folgenden werden nun einige Arbeiten angeführt, die vor allem die Hypertrophie der Inseln unter den verschiedensten hormonalen Einflüssen zum Ergebnis hatten.

Hypophysektomie.

Die Hypophysektomie bei der Ratte ist, im Gegensatz zu den anderen vom Hypophysenvorderlappen gesteuerten endokrinen Drüsen, auf die Langerhans'schen Inseln ohne Einfluss, wie dies im ganzen gesehen aus der Morphologie des Pankreas und den Blutzuckerverhältnissen zu ersehen ist. Die scheinbare Inselvergrößerung, die bezogen ist auf das Gesamtpankreas, beruht wahrscheinlich auf einer Atrophie des exokrinen Pankreasgewebes (BRYANS und Mitarbeiter 13). Auch monatelange Hypophysektomie zeigt bei der Ratte keine, beim Meerschweinchen keine oder nur geringe Inselatrophie vorübergehender Art. Kurze Zeit nach der Hypophysektomie wurde eine reversible Verminderung der A-Zellen beobachtet. Aus diesen Befunden wird geschlossen, dass die Inselrelation nicht ohne hypophysären Einfluss ist, wobei nicht entschieden werden kann, ob direkter oder indirekter Art (FERNER und TONUTTI 29). Eine ähnliche Beobachtung bei der Ratte machte KRACHT (61). Nach Hypophysektomie konnte er zwar keine Abnahme der Kernvolumina der B-Zellen feststellen, jedoch eine eindeutige Involution der A-Zellen, woraus er schloss, dass das A-Zellensystem hypophysären Einflüssen unterliegen müsse, sprach jedoch dem STH keine alphacytotrope Wirkung zu. Auch FERNER (27) stellte nach Hypophysektomie, also nach Ausfall des alphacytotropen Faktors der Hypophyse, keine Stimulierung der A-Zellen, sondern vielmehr eine Verminderung der A-Zellen und Hypoglykämie fest. Dabei waren die Inseln im ganzen nicht verkleinert. Aus den bisher beschriebenen Beobachtungen nach Hypophysektomie schliesst TONUTTI (85), dass keine direkte trope Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf das B-Zellensystem vorhanden sei. Zu etwas anderen Ergebnissen kamen HAIST und Mitarbeiter (35), die nach Hypophysektomie eine Unterdrückung des Inselwachstums beobachteten. Man kann für diese Inselverkleinerung die wahrscheinliche A-Zelleninvolution verantwortlich machen, jedoch liegt über die A:B-Zellenverhältnisse kein Bericht vor. Ganz allgemein stellt HAIST (33) fest, dass nach Hypophysektomie bei Ratten eine unterschiedliche Wirkung der hormonalen Faktoren auf das Insel- und Körpergewicht eintritt. Im Gegensatz zu allen anderen Autoren sah ISAAC (45) nach Hypophysektomie beim Meerschweinchen eine temporäre insuläre Neuentstehung, zahlenmäßige Zunahme von Langerhans'schen Inseln, Ausbildung von Mikroinseln und Vermehrung und Granulierung der B-Zellen. Am 4. - 5. Tag gingen diese Veränderungen wieder auf normale Werte zurück. Eine weitere, schon ältere Beobachtung, ist die Besserung des bestehenden Diabetes mellitus eines pankreatektomierten Hundes durch Hypophysektomie (HOUSSAY und BIASOTTI 43). Daraus schließt

FERNER (27), dass im Hypophysenvorderlappen ein diabetogenes Prinzip produziert und abgegeben wird, das vielleicht mit dem STH in enger Beziehung steht. Als klinische Parallele und Naturexperiment am Menschen kann man die hypophysäre Insuffizienz durch eine post partum Nekrose bei einer Diabetikerin anführen. FASSBENDER (24) erklärt in diesem Fall die Besserung des Diabetes durch den Ausfall des diabetogen wirkenden STH und die Stimulierung der Nebennierenrinde durch das ACTH.

Hypophysenvorderlappenextrakte bzw. STH.

Die entsprechende Umkehr der Versuchsbedingungen zur Hypophysektomie sind die Gaben von reinem Wachstumshormon bzw. von Hypophysenvorderlappenextrakten. Unter bestimmten Bedingungen findet man nach Gaben von STH und Hypophysenvorderlappenextrakten eine Vergrößerung der Masse des Inselparenchyms (TONUTTI 85). Bei den Versuchsbedingungen spielt vor allem die Wahl der Tierart eine entscheidende Rolle. Ratten sind unter gewöhnlichen Bedingungen gegen die diabetogene Wirkung des STH resistent. Nach Infusion von STH fand TONUTTI (85) keine Änderung der Inselgrösse. Eine direkte Stimulierung des Inselwachstums durch das STH als tropes Hormon liegt also hier nicht vor. Eine proportional stärkere Zunahme des Inselgewebes als des Gesamtpankreas- und Körpergewichtes nach STH oder Hypophysenvorderlappenextrakt fanden auch KINASH und Mitarbeiter (54); stärkeres Inselwachstum durch Hypophysenvorderlappenextrakte beobachteten HAIST und Mitarbeiter (35), durch STH allein fand HAIST (33). Als erste erzeugten JOHNS und Mitarbeiter (48) bei Hunden durch Gaben von Hypophysenvorderlappenextrakten Hyperglykämie und Glykosurie, woraus ein diabetogenes Prinzip der Hypophyse vermutet wird. Bei jungen Tieren gelang es dagegen nicht, einen Diabetes zu erzeugen. Offenbar verfügt das fetale und jugendliche Inselsystem über grosse latente Reserven, die eine starke Regeneration der Insulinbildner ermöglichen. Durch grosse Mengen von Hypophysenvorderlappenextrakten konnte auch FERNER (27) beim Hund einen sogenannten Hypophysendiabetes erzeugen. Tägliche hohe Dosen führen beim Hund zur Funktionssteigerung der A-Zellen. Dies bedingt eine kompensatorische Überanstrengung der B-Zellen, die zum Untergang kommen und damit einen permanenten Hypophysendiabetes herbeiführen. Als Erklärung für die Überanstrengung der B-Zellen durch Hypophysenvorderlappenextrakte erwähnt FERNER (27) zwei Wege: Einmal ist der allgemeine Insulinbedarf des Körpers gesteigert, zum anderen hat der Hypophysenvorderlappenextrakt einen trophischen Effekt auf das Pankreas, welcher die B-Zellen zu einer exzessiven Leistung antreibt. Auch YOUNG (92) und EVANS und Mitarbeiter (21) gelang es beim Hund durch tägliche massive Dosen von Hypophysenvorderlappenextrakten über mehrere Wochen einen permanenten Diabetes mit Hyperglykämie und Glukosurie zu erzeugen, der auch nach Absetzen der Injektionen bestehen blieb. FERNER (28) erklärt die Entstehung des Diabetes

durch die vermehrte Glukagonausschüttung aus den A-Zellen. Diese unterliegen einer Stimulation durch den alphacytotropen Faktor, der durch die täglichen hohen Dosen von Hypophysenvorderlappenextrakten im grossen Ausmass zugeführt wird. Aus der vermehrten Glukagonausschüttung resultiert eine Neigung zur Hyperglykämie und Glukosurie, welche die B-Zellen durch vermehrte Funktion, also gesteigerte Insulinproduktion und - ausschüttung auszugleichen versuchen. Anders liegen die Verhältnisse bei der Ratte. Hier führt die Verabfolgung von Hypophysenvorderlappenextrakten zur gleichzeitigen A- und B-Zellenvergrösserung und zur Inselhyperplasie, wobei sich kein Hypophysendiabetes erzeugen lässt. Wahrscheinlich sind die B-Zellen, wie auch die schon erwähnten Versuche an jungen Hunden zeigen, den erhöhten Anforderungen gewachsen (27). Hypophysenvorderlappenextrakte bewirken bei Meerschweinchen eine Degranulierung der B-Zellen, wie ISAAC (45) nachweisen konnte. Aus dieser Tatsache, sowie aus den Inselveränderungen nach Hypophysektomie und der Beobachtung, dass gleichzeitige Hypophysektomie und Gaben von Hypophysenvorderlappenextrakten keine Veränderungen der Langerhans'schen Inseln hervorrufen, schloss ISAAC (45), dass die Hypophysektomie nicht ohne Einfluss auf den Inselapparat sei.

Beobachtungen, dass STH das Wachstum der A-Zellen stimuliert, machte CAVALLERO (17). Als gewisse Bestätigung dafür führen MANCINI und DONTENWILL (65) die Beobachtung von SELYE an, dass die Wirkung von STH über eine Stimulierung der DOCA-Sekretion erfolgt, von dem aus Experimenten bekannt ist, dass es eine Vermehrung der A-Zellen erzeugt.

Bei gleichzeitiger Hypophysektomie und Injektion von STH beobachteten KINASH und Mitarbeiter (54) bei der Ratte eine Zunahme des Inselgewebes nur proportional dem allgemeinen Körperwachstum, das durch die reichlichen STH-Mengen im allgemeinen forciert war.

Glucosegaben.

Infundiert man Tieren grössere Mengen von Glucose, so greift man damit in den Kohlenhydratstoffwechsel entscheidend ein und bewirkt eine hormonale Korrelationsstörung. GRAFE und MEYTHALER (31) injizierten in die Pankreasarterie Glucose und beobachteten im venösen Blut keinen Blutzuckeranstieg, sondern eine Blutzuckersenkung, was wohl als Zeichen einer reaktiven Insulinausschüttung gedeutet werden kann. Ähnliche Beobachtungen machten BROWN und Mitarbeiter (11). Sie sahen nach langfristigen Infusionen kleinere Glucosemengen in ein Teilgebiet des Pankreas beim Hund Hypoglykämie, Degranulierung der B-Zellen und hydropische Degeneration. Aus diesen Veränderungen kann man auf eine übermässige Zellbeanspruchung und schliesslich Erschöpfung schliessen. Auch beim Meerschweinchen erreichte WOERNER (90) durch dauernde Glucosezufuhr Degranulation, Hypertrophie und Hyperplasie der B-Zellen, sowie hydropische Veränderungen als Zeichen der Erschöpfung. Intravenöse Infusion von Glucose

führt bei Ratten zu Hypertrophie und Hyperplasie der Inseln (85). Zu demselben Ergebnis kam HAIST (33) nach langdauernden Infusionen. Aus den Ergebnissen dieser Versuche schliesst TONUTTI (85), dass die Glucose direkt ohne hormonalen Vermittler auf die Langerhans'schen Inseln einwirkt. Der Inselapparat unterliegt also nicht einer hormonalen Steuerung der Adenohypophyse, sondern wird in seiner Sekretionsleistung unmittelbar vom Blutzucker reguliert. Hormone, die auf andere Weise in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreifen, haben jedoch, wenn auch indirekt, Einfluss auf die Hormonbildung im Inselapparat. So können also bestimmte Hormone oder Faktoren unter gewissen Bedingungen Einfluss auf morphologische Veränderungen am Inselnsystem hervorrufen. THEODOSSIOU (84) konnte bei Katzen nach intraperitonealen Glucoseinjektionen keine Hyperplasie der Inseln, sondern grobschollige Glykogenablagerungen und hydropisch-blasige Umwandlung der B-Zellen zeigen. Die Veränderungen deutete er als funktionelle Mehrbelastung und Insuffizienz der Insulinbildung, die nicht als direkte Folge der Hyperglykämie angesehen werden kann. Wurden Glucosemengen hypophysektomierten Tieren gegeben, wie dies TONUTTI (85) im Experiment bei Ratten nachweisen konnte, so fand man Wachstum des Inselparenchyms, Hypertrophie und Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln und Insulinmehrproduktion wie bei nicht-hypophysektomierten Tieren (HAIST und Mitarbeiter 35). TONUTTI (85) ist deshalb der Meinung, dass der Hypophysenvorderlappen ohne direkte trope Wirkung auf die Inseln sei.

Schilddrüsenhormone, weibliche Sexualhormone.

In umfangreichen Versuchen von HAIST (33) und HAIST und Mitarbeitern (35) wurde nachgewiesen, dass unter anderem Schilddrüsenhormone sowie Oestradiol und Progesteron ein gesteigertes Inselwachstum zur Folge haben, nicht dagegen ACTH, Prolactin, Cortison und Testosteron.

Nebennierenrindenhormone und ACTH.

Wesentliche Bedeutung scheint noch in diesem Rahmen die Nebennierenrinde und das ACTH zu haben. Wie aus Experimenten von Kracht (61) zu sehen ist, bedingen bei Mensch und Tier bei entsprechender Dosierung ACTH und Cortison Hyperglykämie und Glucosurie, also eine diabetogene Stoffwechselstörung, den sogenannten Steroiddiabetes. Am Pankreas findet man dabei Hyperplasie und Hypertrophie des Inselapparates, Degranulierung und eine Kern- und Plasmavergrößerung mit vermehrter Mitosezahl der B-Zellen, was Ausdruck für eine kompensatorische Insulinmehrproduktion ist, die die Aufgabe hat, die durch die vermehrten Glucocorticoide gesteigerte Glykoneogenie aus Eiweiss und Fett in Zucker, die eine Blutzuckererhöhung hervorruft, zu senken. Dass langdauernde Gaben von Cortison auch beim Menschen zu einer Erschöpfung der B-Zellenfunktion führen kann, ist noch nicht bewiesen worden. Dagegen hat man bei einer Frau ein B-Zellenadenom

beobachtet, die grössere Mengen von Cortison über längere Zeit erhalten hatte. Nach BÜNGELER (15) dürfte es sich bei diesem von ihm beobachteten Fall um eine durch Cortison induzierte knotige B-Zellenhyperplasie handeln. Nach ACTH und noch deutlicher nach Cortison resultiert eine Hypertrophie und Hyperplasie des Inselapparates zu Gunsten der B-Zellen. Bei der Deutung dieses Befundes müssen, wie KRACHT (60) angibt, 2 Faktoren berücksichtigt werden: Einmal der Eiweisskatabolismus und zum anderen die Hemmung des Kohlenhydratumsatzes in der Peripherie. Beide Faktoren bewirken eine Glykoneogenie, die wiederum wahrscheinlich zu einer Erhöhung des Blutzuckers führt. So ist die Insulinmehrproduktion eine kompensatorische Funktion des B-Zellensystems, die B-Zellenstimulierung also Ausdruck einer Anpassungshyperplasie. KRACHT (61) konnte weiter nachweisen, dass die durch Hypophysektomie hervorgerufene A-Zellen-Involution sich durch Cortison wieder normalisiert. Nach Adrenalectomie bewirkt Cortison die gleichen Veränderungen wie bei normalen oder hypophysektomierten Tieren, also Hypertrophie und Hyperplasie des Inselapparates. Wird nur eine Nebenniere entfernt, so führt dies zu B-Zellstimulierung, die durch kompensatorische Mehrproduktion von ACTH und Mehrleistung der anderen Nebenniere erklärt wird. Zusammenfassend kommt KRACHT (61) zu dem Schluss, dass das B-Zellenwachstum und damit die B-Zellenfunktionssteigerung, die sich in einer Insulinmehrsekretion ausdrückt, durch die Glucocorticoide der Nebenniere stimuliert wird. Dieser Effekt ist nicht direkter Art, sondern geschieht indirekt über die Stoffwechselauswirkung der Glucocorticoide, wie auch alle anderen Faktoren, besonders die Hypophysenvorderlappenhormone, indirekt das B-Zellensystem beeinflussen. Wurde Cortison in bestimmten diabetogen wirkenden Dosen bei Meerschweinchen, Kaninchen oder Hunden gegeben, so beobachtete CAVALLERO (17) zuerst eine Inselhyperplasie, später dann degenerative Veränderungen. Bei der Ratte gelang es nicht, mit Cortison eine diabetogene Wirkung zu erzeugen. Das Pankreas der Ratte verfügt offenbar über grössere Regenerationsfähigkeiten als bei anderen Tierarten. Erst Cortison in Verbindung mit Glucose vermag eine diabetogene Wirkung zu erreichen. Nach Angaben der meisten Untersucher bewirkt Cortison eine Stimulierung der B-Zellen und eine Hemmung der A-Zellen. Diese Beobachtung machten auch MANCINI und DONTENWILL (65). Kurze Zeit nach Injektion von Cortison fanden sie eine Hemmung der Proliferation beider Zellformen. Die Kerne der A- und B-Zellen sind kleiner, dabei sind auch weniger A- als B-Zellen zu sehen. Nach längerer Zeit bleiben die A-Zellkerne klein, die B-Zellkerne sind jedoch deutlich vergrössert. Mit Beginn der Cortisoninjektionen setzt sofort ein Grösserwerden der kleinen Inseln ein, was in verschiedenen Zeitabständen nach Cortisongaben beobachtet wurde. Cortison erzeugt nach Meinung von MANCINI und DONTENWILL (65) in einer ersten Phase eine Hemmung aller Zellformen, wie dies auch unter anderem am Knochen und Hoden zu sehen ist. In einer zweiten Phase tritt dann eine B-Zellhyperplasie, wohl auf Grund einer Stoffwechselanpassung ein. Die Autoren sprechen damit dem Cortison eine spezi-

fische hormonale Wirkung auf die Pankreasinseln ab. Zu einem anderen Ergebnis wie die Ebengenannten und die meisten anderen Autoren kamen VERNE und Mitarbeiter (86), die nach Cortison eine Stimulierung der A-Zellen beobachteten.

Bei kombinierten Gaben von Cortison und ACTH bei der Ratte konnte CAVALLERO (17) und KRACHT (51) Hyperplasie der Inseln, B-Zellenvermehrung, Vergrößerung der B-Zellkerne und Vermehrung der Mitosen, besonders in den B-Zellen beobachten. Cortison bei Kaninchen und Meerschweinchen gegeben, verursachte degenerative Veränderungen an den Inselzellen (HAUSBERGER-RAMSAY 36). Nach Gaben von Desoxycorticosteron fanden MANCINI und DONTENWILL (65) eine deutliche Vermehrung der A-Zellen, wobei die Kerngrösse nicht verändert war. Desoxycorticosteron ist also gewissermassen der Antagonist zum Cortison.

Sexualhormone.

Über die Wirkung der Sexualhormone auf den Inselapparat sind einige Experimente bekannt. Nach Kastration männlicher und weiblicher Tiere fanden HAIST und BELL (34) keine Veränderungen des Insulingehaltes. Unter den gleichen Versuchsbedingungen stellten KERR und Mitarbeiter (51) keine pathologischen Veränderungen am Inselnystem des Pankreas fest, ISAAC (45) beobachtete nach Kastration des Meerschweinchens Hyperplasie der Inseln, besonders der A-Zellen, die sich nach einiger Zeit fast völlig wieder zurückbildeten. Nach Kastration bei weissen Mäusen fand ALLISON (1) Hyperplasie der Inseln, jedoch keine Verschiebung im Verhältnis der beiden Zellformen.

Als Gegenexperiment zur Kastration wurden Sexualhormone gegeben. So fanden KERR und Mitarbeiter (51) nach hohen Dosen von Testosteron, die bei der Ratte über längere Zeit gegeben wurden, mässige Inselhyperplasie. Die Wirkung des Hormons geschieht zum Teil durch direkte Beeinflussung des Inselnystems zum Teil über die Hypophyse. Bei Mäusen wurde von ALLISON (1) nach grossen Testosteron-Dosen über längere Zeit keine morphologische Veränderung gefunden. Nach MANCINI und DONTENWILL (65) summieren sich die Auswirkungen auf das Pankreas, wenn Testosteron in Verbindung mit Cortison gegeben wird. Testosteron allein hat keine sichere Wirkung auf das Inselnystem des Pankreas (MANCINI und DONTENWILL 65).

Pankreatektomie bei der Mutter-Kind-Einheit.

Eine weitere Möglichkeit, eine allgemeine hormonale Korrelationsstörung im Experiment herbeizuführen, ist die Pankreatektomie bzw. der Alloxandabetes und die Beobachtung des fetalen Inselapparates. Nach KLOOS (57) ist die Art und Weise, durch welche im Experiment die hormonale Dysregulation erreicht wird, anscheinend bedeutungslos. Als wesentlich wird nur die Tatsache angesehen, dass bei der Mutter eine entsprechende Unordnung in der Inkretproduktion herrscht.

Pankreatektomierte bzw. alloxandiabetische Ratten brachten Neugeborene zur Welt, deren Organveränderungen denen Neugeborener diabetischer Mütter ähnlich waren. KLOOS (57, 58) fand eine eindrucksvolle Hyperplasie des fetalen bzw. kindlichen Inselapparates mit starker Verschiebung der A:B-Zellenrelation. Dabei waren die insulinbildenden B-Zellen vermehrt. Dies wurde als Ausgleichsfunktion auf die mütterliche Dysghormonose gedeutet.

3. EIGENE BEOBACHTUNG.

Am 10.2.1958 kam im hiesigen pathologischen Institut das Kind N. (Sekt.Nr. 98/1958) mit der klinischen Diagnose intrauteriner Fruchttod zur Obduktion, das schon bei der äusseren Inspektion auf Grund seiner Länge von 58 cm und seinem Gewicht von 5380 gr und später wegen des makroskopischen Befundes am Pankreas an eine Embryopathia diabetica oder an eine hämolytische Fetose denken liess. Zur Klärung dieser Frage wurde folgende Vorgeschichte erhoben:

Familienanamnese:

In der Familie sind keine Stoffwechselerkrankungen bekannt. Die Eltern der Mutter unseres Kindes leben, die Mutter ist galleleidend. Die Grossmutter und Tante der Mutter I.N. hatten Zwillinge. Ein Bruder der Mutter ist bei der Geburt gestorben.

Anamnese der Mutter:

I.N., geb. am 4.10.31 im Sudetengau, jetzt wohnhaft in Bayern. Verheiratet seit 1950, der Ehemann ist Dreher.

An Kinderkrankheiten hatte die Patientin Masern, Scharlach, Diphtherie mit folgender Nephritis und Keuchhusten. 1943 wurde sie tonsillektomiert.

Die Menarche trat mit 12 Jahren ein, die Menstruation war regelmässig alle 28 Tage etwa 4-5 Tage lang von mässiger Stärke. 1945 hatte sie eine "Flucht-amenorrhoe".

Im Juli 1949, also mit 18 Jahren, bemerkte die Pat. eine stärkere Gewichtszunahme von ungefähr 10 kg. Gleichzeitig hatte sie starkes Durstgefühl. Sie hatte seither sehr viel getrunken, obwohl sie dessentwegen nicht mehr Wasser lassen musste. Die seit dieser Zeit starken Kopfschmerzen, die stechend-klopfend seien und in die linke Schädelseite lokalisiert werden, seien besonders am Morgen sehr stark, dabei trete häufig Nüchternerebrechen auf. Auf Behandlung mit Kurzwellen erhebliche Verschlechterung, desgleichen nach schwerer Arbeit und Aufregung. Häufig trete plötzlich Übelkeit auf, welche mit Schweissausbrüchen und Leeregefühl im Kopf einhergehen. Auch klagt die Patientin über sehr schlechten Schlaf,

sie sei überhaupt nervöser und reizbarer als früher. Wegen dieser Beschwerden kam die Patientin im Januar 1950 in die Univ.-Nervenklinik München, die folgenden Befund erhob:

18-jährige, sehr adipöse Patientin, mit starken blauroten Striae am Gesäss beiderseits, die besonders seit etwa 2 Monaten noch mehr zunehmen. Dabei Vollmondgesicht und Stammfettsucht, jedoch im ganzen nicht das klassische Bild des Cushing-Syndroms.

Leise systolische Unreinheit über der Mitralis. RR 130/90. Innere Organe o.B. Neurologisch fand man keinen Klopfschmerz des Kopfes, NAP frei, Augenbewegung intakt. Pupillen sind nicht ideal rund, eher etwas oval, reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Der Stirnast des Trigeminus zeigt beiderseits eine Hyperaesthesie, rechts mehr als links. Hirnnerven im übrigen o.B. Die Periost- und Sehnenreflexe sind normal seitengleich auslösbar. Tonus, grobe Kraft und Motilität ungestört. Sensibilität nicht beeinträchtigt. Psychisch geordnet und unauffällig. Zur weiteren Diagnoseklärung wurde ein Hypophysin-Wasserversuch gemacht, der eine etwas verstärkte Retention zeigte: Nach 4 Stunden 830 ccm, nach 12 Stunden 1130 ccm, nach 24 Stunden 1300 ccm Ausscheidung. Die Insulinbelastung ergibt eine sehr ausgeprägte Depression mit deutlich verzögertem Anstieg der Gegenregulation. Nüchternblutzucker 110 mg%. Serum-Calcium 10,2 mg%. Augenfachärztlich wurde kein pathologischer Befund erhoben. Die Übersichtsaufnahmen nach suboccipitaler Encephalographie (40 ccm Liquor-Luftaustausch) ergeben eine supraselläre Geschwulst bei nicht destrukturierter Sella. Die Diagnose lautet: Morbus Cushing, Verdacht auf suprasellären raumbeschränkten Prozess. Die Patientin wurde dann im Februar 1950 von Prof. Voßschulte mit Assistenten in der Chir.-Univ.-Klinik operiert. Dabei wurde in typischer Weise das rechte Stirnhirn als Zugang zur Hypophyse freigelegt. Nachdem man zunächst wenig Liquor gewinnen konnte, ließ sich dann aber doch langsam eine grössere Menge Liquor aspirieren. Dann war der Zugang zur Hypophyse gut, Opticus und Chiasma waren normal. Der supraselläre Raum war frei, ein Tumor nicht vorhanden. Darauf wieder schichtweise Wundverschluss. Die Patientin bekam im Anschluss daran 3 Bluttransfusionen. Da es sich um Notfalltransfusionen handelte, ist es möglich, dass zwar gruppengleiches Blut, jedoch ohne Berücksichtigung des Rh-Faktors übertragen wurde. Genaue Feststellungen über die damaligen Blutspender sind nicht mehr möglich. Unsere Patientin hat die Blutgruppe 0, rh-. Der Heilungsverlauf war komplikationslos; nach der üblichen Zeit wurde die Patientin in ambulante Behandlung entlassen. Da die Beschwerden weiter bestanden und auf Grund des Operationsbefundes kein Anhalt für einen Hypophysen-Cushing gegeben war, stellte man in der II. Med.Univ.-Klinik eine Unterfunktion der Schilddrüse fest im Sinne eines Myxödems, jedoch ohne Herabsetzung des Grundumsatzes. Trotz Behandlung trat keine Besserung ein.

Im Jahre 1950 wurde sie dann schwanger und gebar am 18.6.1951 einen Sohn von

50 cm Länge und ein Gewicht von 3750 gr. Bei dem Neugeborenen wurde ein Hydrops universalis mässigen Grades festgestellt. Der Vater hat die Blutgruppe 0, Rh+, die Mutter 0, rh- und einen Rh-Antikörpertiter nach der ersten Geburt von 1:64, das Kind hat die Blutgruppe 0, Rh+. In der Univ.-Kinderklinik wurde sofort eine Transfusion mit 90 cm³ der Blutgruppe 0, rh- vorgenommen. Nach 13 Tagen starb das Kind unter zunehmendem Hydrops und Icterus universalis und einem intercurrenten Lungenödem mit rotem Schaum vor dem Mund. Die Sektion im pathologischen Institut der Univ. ergab (Sekt. Nr. 547/1951) eine massive abscedierende Bronchopneumonie links und Icterus universalis, beträchtliche Schwellungen der Leber mit hochgradiger Gallenfarbstoffretention. Am Pankreas waren infolge autolytischer Veränderungen nur einzelne Stellen des Parenchyms erhalten. Es ergab sich der Eindruck vermehrter Bindegewebsentwicklung. Die Inseln erscheinen relativ reichlich entwickelt, eher kleinzellig, nicht deutlich vom exkretorischen Parenchym zu trennen.

1956 wurde die Patientin zum zweitenmal schwanger und brachte am 24.3.1957 abermals einen lebenden Sohn zur Welt, der 51 cm gross und 3450 gr schwer war. Das Kind gedieh zunächst normal. Durch die vorangegangene Geburt aufmerksam gemacht, machte man hier einen Antiglobulintest; der direkte Coombstest war negativ, die Blutgruppe 0, rh-. Das Kind verstarb jedoch nach 24 Tagen im Schwabinger Kinderkrankenhaus an einer Nabelschnursepsis. Bei der Sektion fand man eine eitrige Meningitis und totale Infarcierung der beiden Nebennieren. Am Pankreas konnte kein pathologischer Befund festgestellt werden.

Dann wurde die Pat. im Jahre 1957 zum dritten Mal schwanger und gebar am 8.2.1958 abermals einen Sohn, der jedoch tot zur Welt kam, nach einer Tragzeit von 263 Tagen vom 1. Tag der letzten Regel (22.5.57) an gerechnet. Die Mutter kam am 8.2.58 nachts um 2 Uhr 30 zur Aufnahme in die II. Univ.-Frauenklinik; zu dieser Zeit waren schon keine kindlichen Herztöne mehr hörbar.

Geburtsverlauf:

Die Schwangerschaft verlief bisher ohne besondere Beschwerden. Nur zeitweise traten Schwindel und Schmerzen im rechten Unterbauch auf. Der Antikörpertiter am 23.11.57 und 31.1.58 betrug 512, der Blutzucker war am 31.1.58 82 mg%, Hb 62 %, WaR: negativ.

Die Fruchtblase war am 8.2.58 etwa um 0 Uhr gesprungen, gleichzeitig setzten die Wehen ein. Bei der Aufnahme in die Klinik zeigte die Mutter folgenden Befund: Grösse 160 cm, Gewicht 114 kg, Leibesumfang 145 cm, Oberschenkelumfang 65 cm. Beckenmasse im Bereich der Norm. Kindslage bei der äusseren Untersuchung infolge höchstgradiger Adipositas nicht feststellbar. Haut mässig durchblutet, mässige Varicen und Ödeme. Herz und Lunge o.B., Puls 96, Temp. rect. 36,8°C. RR 160/100. Urin o.B. Serologische Lues-Reaktion alle negativ. Esbach

0,2 ‰. Die innere Untersuchung um 2 Uhr 15 ergab: Vorangehender Teil der Kopf. Portio aufgebraucht, kleinhandtellergross, weich. Um 2 Uhr 55 Spontangeburt des Kopfes aus I. HHL. Wegen sehr erschwelter Schulterentwicklung laterale Episiotomie. Dann Entwicklung des toten Knaben mit Bruch des Schlüsselbeins. Abgang von übermässig viel klarem Fruchtwasser. Nach 15 Minuten folgt die Placenta spontan. Sie ist vollständig und sehr gross. Naht der Episiotomiewunde und Revision des Muttermundes mit Naht zweier kleiner lateraler Risse. Blutverlust insgesamt ca. 400 ccm.

Wochenbettverlauf:

Der Verlauf war komplikationslos. Die Patientin wurde nach der entsprechenden Zeit entlassen. Eine am 13.2.58, also 5 Tage nach der Geburt nach Staub-Traugott durchgeführte Blutzuckerbelastung ergab folgende Werte: Nüchternblutzucker 94 mg%. 50 gr Dextropur: nach 30 min. 151 mg%, nach 60 min. 149mg%, nach 90 min. 147 mg% und 50 gr Dextropur, nach 30 min. 174 mg%, nach 60 min. 188 mg%, nach 120 min. 180 mg%.

Sektionsbefund des Kindes N. (Sekt. Nr. 98/1958)

Männliche Totgeburt von 58 cm Länge und 5380 gr Gewicht. Circumferentia frontooccipitalis 37,5 cm (normal 34 cm), Circumferentia suboccipitobregmatica 35 cm (normal 32), Schulterumfang 47 cm (normal etwa 34). Unterhautfettgewebe bis zu 2 cm dick. Zeichen der Reife vorhanden. Knochenkerne in den distalen Femurepiphyse angelegt. Fetale Blutwege offen. Fetale Atelektase der Lungen. Schwimmprobe aller untersuchten Lungenteile negativ. Keine Missbildungen. Keine Zeichen für Lues oder Toxoplasmose. Riesenkind. Mässige Vergrösserung des Pankreas und der Nebenniere. Thymus nicht vergrössert. Histologischer Untersuchungsbefund des Pankreas: Makro- und Polynesie des Inselapparates mit auffälligen Atypien der Inselzellen (unterschiedlicher Chromatingehalt, Riesenkerne, Pyknose, Degranulierung), sowie eine interstitielle Zellinfiltration, die zum Teil aus Blutbildungszellen und zum Teil auch aus eosinophil granulierten Zellen besteht. Am exokrinen Teil des Pankreas sieht man eine verstärkte Sprossbildung der Gänge zum Teil mit Becherzellen. (Siehe Abb.)

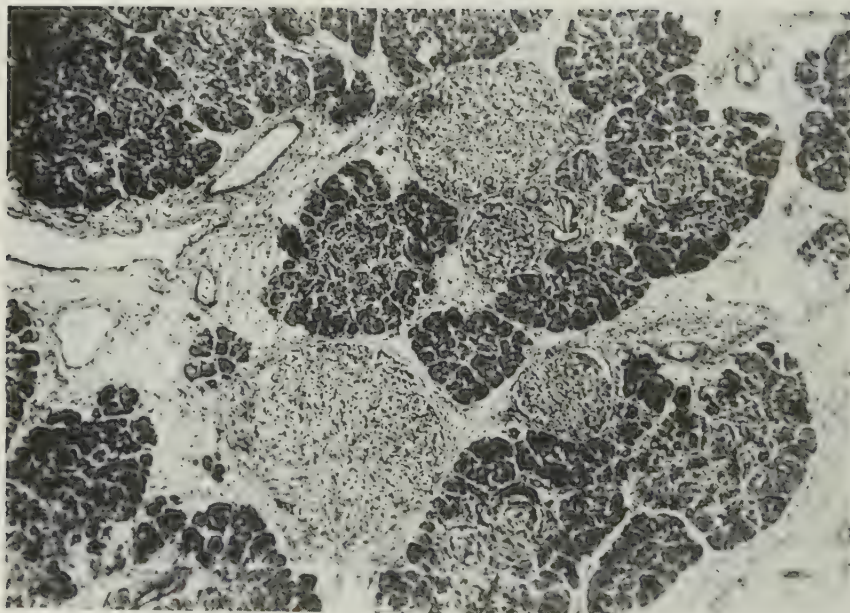


Abbildung 1: 2 Rieseninseln, Makronesie (Vergr. 30 x)

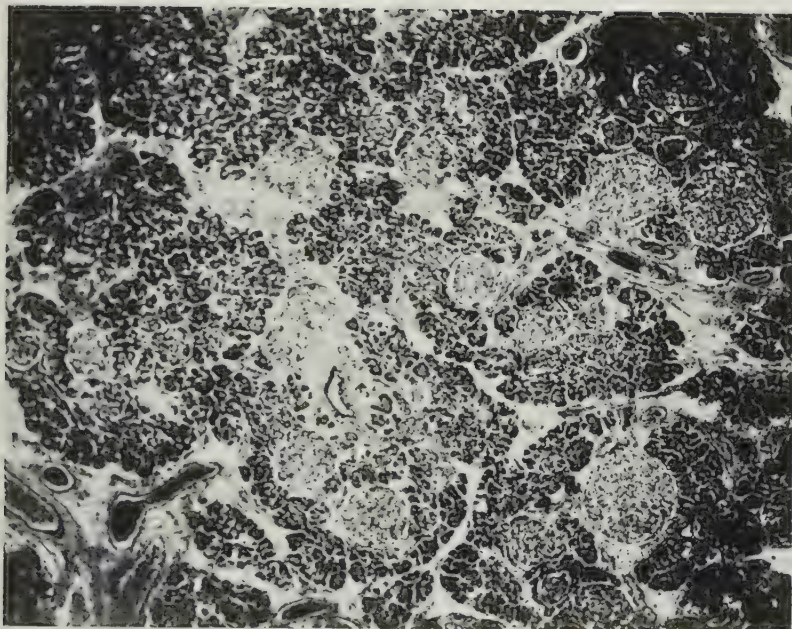


Abbildung 2: Multiple kleine Inseln, Polynesie (Vergr. 20 x)

4. BESPRECHUNG DER BEFUNDE.

Embryopathia diabetica.

Bei der Embryopathia diabetica ist die Hypertrophie und Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln eine konstante morphologische Veränderung, wie dies von den meisten Autoren angegeben wird, ohne dass dieser Befund jedoch von absoluter Spezifität für die Embryopathia diabetica ist. Insbesondere wird eine B-Zellenvermehrung gegenüber den A-Zellen bis auf 1:3 bis 1:5 (SEIFERT 77, HULTQUIST 44) beobachtet, während bei Neugeborenen gesunder Mütter das Verhältnis der A-Zellen zu den B-Zellen etwa 1:1 (FERNER 28, HULTQUIST 44) bzw. 1:1,5 (TERBRÜGGEN 83) beträgt. Da die B-Zellen die Produzenten des Insulins sind (FERNER 27), wird aus der absoluten B-Zellvermehrung auf einen Hyperinsulinismus beim Neugeborenen geschlossen, analog dem Schluss, dass ein Pankreasdiabetes mit Hypoglykämie in dem Mangel einer genügenden Zahl von B-Zellen in den Inseln bedingt sei (FERNER 26). Uneinheitlich sind jedoch die Angaben über die Pathogenese der Hyperplasie des Inselapparates beim Neugeborenen diabetischer Mütter. So wurde zunächst angenommen, dass die Blutzuckersteigerung beim Feten, hervorgerufen durch die mütterliche Hyperglykämie, der adäquate Reiz zur Hypertrophie der fetalen Pankreasinseln sei, die zugleich die Unterfunktion des mütterlichen Pankreas, zum Teil wenigstens, auszugleichen versuche. Man sprach von einer kompensatorischen Hypertrophie (ANGYAL 2, BAKAY 3, BAYER 7, BEEK 8, FASSBENDER 24, FERNER 28, GRAY und FEEMSTER 32, MAYER 66). Später wurden Meinungen laut, dass die Blutzuckererhöhung bei Feten nicht unmittelbar, sondern auf dem Wege über die kindliche Hypophyse Anlass zur Inselhypertrophie sei (OKKELS und BRANDSTRUP 72). Eine grosse Anzahl von Autoren führt die Hypertrophie der Langerhans'schen Inseln beim Feten auf eine Stimulation durch mütterliche Hormone bei einer allgemeinen hormonellen Dysregulation bei der Mutter zurück (BRANS und MORGANS 5, JAKOBSEN 46, JORES 49, KLOOS 55, 56, LÖBLICH 64, SEIFERT 78, WIENER 89, u. a.) Insbesondere wird eine übermässige und fehlerhafte Hormonwirkung von seiten des HVL der Mutter als auslösend angesehen (CARDELL 16, HEYSE 39, KLOOS 58), bzw. eine Nebennierenrindenüberfunktion des Feten selbst (FARQUHAR 23, HOET 41, JACKSON 47). Wieder andere Autoren nehmen einen unbekannten auslösenden Faktor an, der womöglich der gleiche ist, wie bei den hämolytischen Fetosen (MILLER u. M. 67, MILLER und WILSON 68). Heute besteht kein Zweifel mehr, dass die Inselhyperplasie eine nach dem jeweiligen Entwicklungsstand der fetalen Organe verschiedene Anpassungsleistung ist, als Reaktion auf die mütterliche hormonale Dysregulation. Nach Ansicht von SEIFERT (79) kommt hierbei den Nebennieren eine besondere Rolle zu. Die vermehrte Insulinausschüttung ist die Gegenregulation auf die übermässige Produktion von Nebennierenrindenhormonen. Vermutet wird ein gleicher Vorgang bei den hämolytischen Fetosen. Die bei der Embryopathia diabetica sehr häufigen Missbildungen sind dann nicht mehr durch

die Hyperglykämie, sondern durch vorübergehende hypoglykämische Zustände mit Nahrungs- und Sauerstoffmangel zu erklären, was besonders bei schlecht eingestelltem mütterlichen Diabetes in der Schwangerschaft vorkommt (SEIFERT 79).

Hämolytische Fetosen.

Im Gegensatz zu der Embryopathia diabetica, bei der die Inselhyperplasie als konstanter pathologischer Befund erhoben werden kann, zeigen die Arbeiten bei den hämolytischen Fetosen, dass zwar viele Autoren (BENECKE 9, BERBLINGER 10, BRUNCK 12, CARDELL 16, FASSBENDER 24, FINGERLAND 30, LIEBEGOTT 62, SEIFERT 77, 78, SCHRIDDE 81, TERBRÜGGEN 83, WOLFF 91, ZOLLINGER 93) eine Inselhyperplasie bei diesem Krankheitsbild finden konnten, wenn auch nicht konstant und nicht in dem Ausmass wie bei der Embryopathia diabetica, dass aber auch von einigen Autoren BALLOWITZ 4, u. a.) ausdrücklich betont wird, dass keinerlei Abweichungen von der Norm am Inselapparat vorhanden sind. Im allgemeinen wird jedoch behauptet, dass gerade bei den Fällen von hämolytischen Fetosen mit deutlichem icterus gravis oder ausgeprägtem Hydrops congenitus bei genauer Auswertung des Pankreas fast immer am Inselapparat ein pathologischer Befund zu erheben sei. Seit jenen Beobachtungen am Inselsystem bei Morbus hämolyticus neonatorum hat man sich auch Gedanken gemacht über die Pathogenese der Inselhyperplasie, wobei alle Ansichten nur Vermutungen sein konnten, da aus den bisher bekannten Befunden kein schlüssiger Beweis gezogen werden kann. Während man zunächst die Pankreasveränderungen den anderen Veränderungen beim Morbus hämolyticus neonatorum gleichordnete und alle pathologischen Veränderungen als keimbedingte Hemmungs- und Fehlbildung deutete (BENECKE 9,) bzw. die Inselhyperplasie mit ihrem Hyperinsulinismus für die anderen Veränderungen verantwortlich machte (LIEBEGOTT 62), ohne die Ursache der Pankreasveränderung zu berücksichtigen, nimmt man in neuerer Zeit an, dass ursächlich eine Kohlenhydratstoffwechselstörung bzw. eine allgemeine hormonale Dysregulation vorhanden ist und die Inselhyperplasie, vielleicht sekundär über Hypophyse oder Nebenniere, Ausdruck einer Anpassungsleistung an das gestörte hormonale Milieu ist (LIEBEGOTT 63, SEIFERT 78, ZOLLINGER 93). SEIFERT (79) spricht die Vermutung aus, dass die Inselhyperplasie Ausdruck einer erhöhten gegenregulatorischen Insulininkretion des Feten sei, als Folge einer verstärkten Stimulierung der Nebennierenrinde mit übermässiger Produktion von Nebennierenrindenhormonen.

Eigener Fall.

Bei der Beobachtung des eigenen Falles fällt vor allem die Inselhyperplasie auf. Das histologische Bild des Pankreas allein lässt vermuten, dass eine Inselhyperplasie mit gesteigerter Funktion, also wahrscheinlich vermehrter Insulinausschüttung, vorliegt. Weiterhin findet man Ähnlichkeit mit den Erscheinungsformen

der Embryopathia diabetica und der hämolytischen Fetosen. Zweifelsohne liegt bei der Mutter bereits seit ihrem 19. Lebensjahr ein latenter Diabetes vor, was aus dem Untersuchungsbefund von 1950 und dem negativen Staub-Traugott-Effekt bei der Zuckerbelastungsprüfung im Jahre 1958 zu ersehen ist. Die Nüchternblutzuckerwerte lagen jedoch bei allen Untersuchungen, auch während der Schwangerschaft, im Bereich der Norm. Neben diesem Diabetes der Mutter ist auch eine Blutgruppenunverträglichkeit vorhanden. Obgleich beide Elternteile die Blutgruppe 0 rh- haben, fand man bei der Mutter nach der ersten Geburt, aufmerksam gemacht durch den Hydrops universalis des Neugeborenen, einen Rh-Antikörpertiter von 1:64. Als Ursache für diese Antikörperbildung dürften nur die 3 Bluttransfusionen in Betracht kommen, die die Mutter nach der Operation im Jahre 1950 erhielt. Wie schon berichtet, lässt sich heute nicht mehr feststellen, ob bei diesen Transfusionen der Rh-Faktor berücksichtigt wurde, da es sich um eine Notfalltransfusion handelte, wie ausdrücklich angegeben wird. Es muss jedoch angenommen werden, dass damals Blut der Gruppe 0, rh+ verwandt wurde, das die Bildung der Antikörper verursachte. Der Antikörpertiter stieg im Verlauf der letzten Schwangerschaft auf 1:512 an, so dass für die pathologischen Veränderungen des letzten Kindes N. (Sekt.Nr. 98/1958) eine Rh-Inkompatibilität nicht ganz ausgeschlossen werden kann. Überblickt man die ganze Anamnese der Mutter, so kann man sagen, dass die diabetische mütterliche Stoffwechsellage und die Rh-Inkompatibilität sicherlich nicht allein verantwortlich sind für die pathologischen Veränderungen des Neugeborenen. Sicher spielt eine entscheidende Rolle die Störung des mütterlichen Hormonhaushaltes. Das dem Morbus Cushing ähnliche Bild der Mutter und die Untersuchungsbefunde lassen vermuten, dass diese hormonale Dysregulation mit grosser Wahrscheinlichkeit bedingt ist durch Veränderungen der mütterlichen Nebennieren im Sinne einer Nebennierenrinden-Hyperplasie mit vermehrter Produktion und Ausschüttung der Rindenhormone. Der mütterliche Diabetes wäre dann Folge dieser Nebennierenrinden-Hyperplasie, ein sogenannter Steroid-Diabetes, und die Inselhyperplasie des Neugeborenen Ausdruck für eine erhöhte Insulinausschüttung zur Gegenregulation der Überproduktion von mütterlichen Nebennierenrinden-Hormonen, besonders von Glucocorticoiden, die eine Glyconeogenie zur Folge hat. Diese Glyconeogenie mit Erhöhung des Blutzuckers ist dann der adäquate Reiz für das fetale Pankreas zur Hyperplasie der B-Zellen und damit der Inseln. Die Kohlenhydratmast bewirkt dann die abnorme Grösse des Neugeborenen.

5. ZUSAMMENFASSUNG.

Es wird eine Zusammenstellung der in der Literatur bekannten Fälle von Inselhyperplasie bei der Embryopathia diabetica und dem Morbus hämolyticus neonatorum gebracht. Ausserdem wird über Experimente berichtet, bei denen durch Störung des Hormonhaushaltes eine Inselhyperplasie erzeugt werden konnte. Ein eigener Fall von Inselhyperplasie, bei dem weitgehend eine Embryopathia diabetica oder eine hämolytische Fetose ausgeschlossen werden konnte, wird vorgestellt. Die Mutter dieses Neugeborenen mit Hyperplasie des Inselsystems hat wahrscheinlich eine Nebennierenerkrankung im Sinne einer Hyperplasie der Nebennierenrinde mit vermehrter Produktion von Nebennierenrindenhormonen.

Es kam darauf an zu zeigen, dass die Inselhyperplasie kein absolut spezifischer Befund für die Embryopathia diabetica oder den Morbus hämolyticus neonatorum ist, sondern dass sie auch bei anderen hormonalen Regulationsstörungen vorkommt. Als wahrscheinlich kann angesehen werden, dass insbesondere eine Nebennierenrinden-Hypertrophie Anlass zu einer Inselhyperplasie mit vermehrter gegenregulatorischer Insulinausschüttung ist.

6. LITERATURVERZEICHNIS.

1. Allison, J. Arch. anat. microc., Paris, 42, 226, 1953.
2. Angyal, F. Zbl. Path. 66, 209, 1936.
3. Bakay, L. v. jr. Virch. Arch., 310, 293, 1944.
4. Ballowitz, L. Erg. inn. Med. u. Kinderhk., NF. 3, 538, 1952.
5. Barns u. Morgans Brit. Med. J., 1, 51, 1949.
6. Bartelheimer Erg. inn. Med., 59, 595, 1940.
7. Bayer, J. Virch. Arch., 308, 659, 1942.
8. Beek, Frau C. van 3. Symp. d. dt. Ges. f. Endokrinologie, 124, 1956.
9. Benecke, E., Zbl. Path., 72, 401, 1939.
10. Berblinger, W. Virch. Arch., 322, 1, 1952.
11. Brown u. Mitarb. zit. nach Tonutti (85).
12. Brunck, J. Beitr. path. Anat., 111, 445, 1951.
13. Bryans, F.E., Kinash, B., Asworth, M.A., Haist, R.E., Diabetes (New York), 1, 358, 1952.
14. Büngeler, W. Zbl. Path., 50, 388, 1931.
15. -- Verh. dt. Ges. Path., 35, 10, 1951.
16. Cardell, B.S. J. of Path., 66, 335, 1953.
17. Cavallero, C. u. G. Sala, Voll. Soc. ital. Patol., 1, 363, 1950.
18. Dubreuil, G. u. Anderodias, J. Compt. rend. Soc. de Biol., Paris, 83, 1490, 1920.
19. Elert R. zit. nach v. Beek (8).
20. Esser, M. Schweiz. med. Wschr., 970, 1937.
21. Evans u. Mitarb. zit. nach Ferner, H., Klin. Wschr., 481, 1948.
22. Faber, V., Frankf. Z. Path., 47, 433, 1935.
23. Farquhar, J.W. Arch. Dis. in Childh., 31, 489, 1956.
24. Fassbender, H.G. in Kaufmann: Spezielle Pathologie (Berlin) I/2, 1563, 1955.

25. Ferner, H. Virch. Arch., 309, 87, 1942.
26. -- Dtsch. med. Wschr., 540, 1947.
27. -- Virch. Arch., 319, 390, 1951.
28. -- Das Inselssystem des Pankreas, Georg Thieme Verlag (Stuttgart), 1952.
29. -- und Tonutti, E., Z. Zellforschg., 38, 267, 1953.
30. Fingerland, A. Verh. dt. Ges. Path., 40, 22, 1956.
31. Grafe und Meythaler, zit. nach Tonutti (85).
32. Gray und Feemster Arch. Path., 1, 1926.
33. Haist, R.E. Diabetes (New York), 2, 295, 1953.
34. -- und Bell, H.J.
Amer. J. Physiol. 141, 606, 1944.
35. -- Evans, Margaret, Kinash, B., Bryans, F.E., Asworth, M.A.,
Proc. Amer. Diab. Assoc., 9, 51, 1950.
36. Hausberger, F.X., Ramsay, A.J.
Endocrinology, 53, 423, 1953.
37. Heiberg, K.A. Virch. Arch., 287, 629, 1933.
38. Helwig, E.B. Arch. intern. Med., 65, 221, 1940.
39. Heyse, Ursula Inaug.-Diss., Kiel, 1950.
40. Hinermann, D.L. Arch. of Pathol., 51, 539, 1951.
41. Hoet, I.P. Diabetes (New York), 3, 1, 1954.
42. Höpker, W. zit. nach v. Beek (8).
43. Houssay u. Biasotti zit. nach Ferner, H., Klin. Wschr., 481, 1948.
44. Hultquist, G.T. Nord. med., 31, 1841, 1946.
45. Isaac, J.P. und Aron C.
Compt. rend, Soc. de Biol. (Paris), 147, 492, 1953.
46. Jakobsen, Ugeskr. Laeg. (dän.), 1934.
47. Jackson, W.P.U. Lancet, 2, 625, 1955.
48. Johns u. Mitarb. zit. nach Ferner, H., Klin. Wschr., 481, 1948.
49. Jores, A. 3. Symp. dtsch. Ges. f. Endokrinologie, 112, 1956.

50. Joslin, Brit. Med., 1, 1095, 1950.
51. Kerr, E.H., Stears, J.C., I Mac Dougall, Haist, R.E.,
Amer. J. Physiol. 170, 448, 1952.
52. Kettler, L.-H. Zbl. Path., 91, 92, 1953.
53. Kimmelstiel, P. Beitr. path. Anat., 91, 1, 1933.
54. Kinash, B., Mac Dougall, I., Evans, M.A. Bryans, F.E., Haist R.E.,
Diabetes (New York), 2, 112, 1953.
55. Kloos, K. Zbl. Path., 87, 90, 1951.
56. -- Virch. Arch., 321, 177, 1952.
57. -- Verh. dt. Ges. Path., 36, 209, 1952.
58. -- Verh. dt. Ges. inn. Med., 329, 1953.
59. Kracht, J. Naturwissenschaften, 42, 607, 1952.
60. -- 2. Symp. dt. Ges. f. Endokrinologie, 144, 1955.
61. -- Verh. dt. Ges. Path., 40, 272, 1956.
62. Liebegott, G. Beitr. path. Anat., 101, 319, 1938.
63. -- Aussprache im Anschluss an das Referat von Zollinger, H.U. (93), Verh. dt. Ges. Path., 40, 22, 1956.
64. Löblich, J. Verh. dt. Ges. Path., 40, 142, 1956.
65. Mancini, A.M. und Dontenwill, W.
Endokrinologie, 34, 146, 1957.
66. Mayer, J.B. Verh. dt. Ges. Path., 40, 22, 1956.
67. Miller, H.C., Johnson, R.D., Durlacher, S.H.,
The Journal of Pediatrics, 24, 603, 1944.
68. Miller, G.M. und Wilson, H.M.
The Journal of Pediatrics, 23, 251, 1943.
69. Mlady, P. Klin. Med. (Wien), 5, 26, 1950.
70. Nordmann, Zbl. Path., 87, 91, 1951.
71. Nothmann, M. und Hermstein, A., Arch. Gynäk., 150, 287, 1932,
72. Okkels H. u. Brandstrup, E.
Acta Pathol. et Microbiol., Scand., 15, 268, 1938.

73. Potter, E.L., Seckel, H.P.G., Stryker, W.A.,
Archives of Path., 31, 467, 1941.
74. Root, H.F., Amer. Rev. Tuberc. 39, 714, 1939.
75. Rössle, R. Virch. Arch., 308, 670, 1942.
76. Scriba, K. Zbl. Path., 87, 90, 1951.
77. Seifert, G. Virch. Arch., 325, 379, 1954.
78. -- Die Pathologie des kindlichen Pankreas, VEB Georg Thieme (Leipzig), 1956.
79. -- Verh. dt. Ges. Path., 42, 50, 1958.
80. Selberg, W. Z. Kinderhk., 72, 306, 1953.
81. Schridde, H. Münch. med. Wschr., Nr. 8, 2593, 1911.
82. Schultze-Jena, B.S. Virch. Arch., 323, 653, 1953.
83. Terbrüggen, A. Virch. Arch., 315, 407, 1948.
84. Theodossiou, A. Beitr. path. Anat., 116, 369, 1956.
85. Tonutti, E. in Kaufmann: Spezielle Pathologie, I/2, 1411, 1955.
86. Verne, J. und Mitarb. Amer. endocrin., Paris, 15, 726, 1954.
87. Warren, Sh., Lecompte, Ph. M., Lea u. Febiger (Philadelphia), 1952.
88. Wenig, K. Frankf. Z. Path., 55, 188, 1941.
89. Wiener, H.J. Amer. J. Obstetr. and Gynaec., 7, 710, 1924.
90. Woerner, zit. nach Tonutti (85)
91. Wolff, J. Erg. inn. Med. u. Kinderhk., 60, 72, 1941.
92. Young zit. nach Ferner, H., Klin. Wschr. 481, 1948.
93. Zollinger, H.U. Verh. dt. Ges. Path., 40, 22, 1956.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Fabrikdirektors Dr. Kurt Reeh und seiner Ehefrau Emmy, geb. Möller, bin ich am 23. Juli 1934 in Mannheim geboren. Durch die Tätigkeit meines Vaters in der Industrie und die damit verbundenen Versetzungen, sowie durch die Wirren der Kriegs- und Nachkriegszeit war ich gezwungen, mehrere Volksschulen und Oberschulen zu besuchen, zuletzt die Oberschule für Jungen in Wangen im Allgäu, wo ich im März 1954 das Abitur ablegte. Anschliessend begann ich mein Medizinstudium im Sommersemester 1954 an der Universität Bonn. Dort bestand ich nach 5 Semestern im Oktober 1956 die ärztliche Vorprüfung. Nach einem weiteren Semester, meinem ersten klinischen Semester, das ich ebenfalls noch an der Universität Bonn verbrachte, wechselte ich den Studienort und studierte weitere 5 Semester an der Universität München. Am 16. Dezember 1959 bestand ich hier nach 11 Semestern das ärztliche Staatsexamen und bin zur Zeit als Medizinal-Assistent am Pathologischen Institut der Universität München tätig.

München im Februar 1960.

